

Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular)

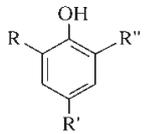
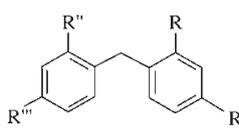
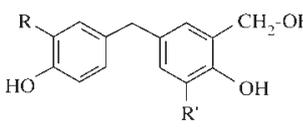
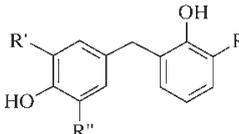
Sensibilisierende Wirkung (2006)

Sh

Bei der Umsetzung von Phenol mit Formaldehyd können je nach Konzentrationsverhältnissen und Reaktionsbedingungen unterschiedliche Kondensationsprodukte gebildet werden: die Basen-katalysierte Kondensation von Phenol mit einem Überschuss Formaldehyd führt zu reaktiven und daher selbsthärtenden Harzen („Resole“), in denen die Untereinheiten über Methylengruppen (oder auch Methylenethergruppen) verbrückt sind (Falbe und Regitz 1991; Hesse 2003). In Phenol-Formaldehyd-Harzen vom Resol-Typ sind als niedermolekulare Kondensationsprodukte vor allem Methylolphenole wie 2-(Hydroxymethyl)phenol (**I**) (bis 5,2%), 4-(Hydroxymethyl)phenol (**II**) (bis 4,4%), 2,4-Bis(hydroxymethyl)phenol (**III**) (bis 5,2%), 2,6-Bis(hydroxymethyl)phenol (**IV**) (bis 1,4%) und 2,4,6-Tris(hydroxymethyl)phenol (**V**) (bis 14,6%) nachgewiesen worden. Die Gehalte an den zweikernigen Methylol-Verbindungen 4-[(4-Hydroxyphenyl)methyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (**IX**) (bis 2,1%), 4-[(4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl)methyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (**X**) (bis 1,8%), 4-[(2-Hydroxyphenyl)methyl]-2,6-bis(hydroxymethyl)phenol (**XI**) (bis 2,4%), 2-[(4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)methyl]-6-(hydroxymethyl)phenol (**XII**) (bis 0,55%) und 4-[(4-Hydroxy-3,5-bis(hydroxymethyl)phenyl)methyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (**XIII**) (bis 0,7%) waren nur unwesentlich geringer (Bruze et al. 1986 b). Die an Position 3 substituierte monomere Verbindung (3-(Hydroxymethyl)phenol; CAS-Nr. 620-24-6) wurde hingegen nur in einer Konzentration von bis zu 0,08% nachgewiesen. Desweiteren wurden auch Tri- und Tetramethylol-Derivate der Bisphenole **VI–VIII** sowie dreikernige Kondensationsprodukte nachgewiesen (Prokai 1985, 1986). Angaben zum Gehalt der Phenol-Formaldehyd-Harze an Methylenether-verbrückten Oligomeren, wie sie in p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Harzen nachgewiesen wurden (siehe Begründung „p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular)“ 2004), liegen nicht vor.

Hingegen führt die Säure-katalysierte Kondensation von Formaldehyd mit einem Überschuss an Phenol in einer Polymerisationsreaktion zu Methylen-verbrückten Phenol-Formaldehyd-Harzen („Novolake“) ohne freie Methylol-Gruppen (Falbe und Regitz 1991; Hesse 2003). Die in Novolak-Harzen nur intermediär und in geringen Mengen entstehenden einkernigen Methylolphenole reagieren mit überschüssigem freien Phenol zunächst unter Bildung von Dihydroxydiphenylmethanen (**VI–VIII**), die sich nur mit weiterem Formaldehyd zu den entsprechenden Methylolverbindungen (**IX bis XIII**) umsetzen können. Dementsprechend fanden sich in 2 analysierten Novolak-Harzen die monomeren Verbindungen **I bis V** nur in einer Konzentration von maximal 0,1% und die dimeren Methylolverbindungen **IX bis XIII** nur zu maximal 0,02%. Die drei Bisphenole 2,2'-Methylenbisphenol (**VI**; o,o'-Bisphenol F), 4,4'-Methylenbis-

2 Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular)

Substanz	chemische Bezeichnung	CAS-Nummer	Summenformel	Strukturformel
I	2-(Hydroxymethyl)phenol	90-01-7	$C_7H_8O_2$	 <p>$R = R' = H, R'' = -CH_2-OH$</p>
II	4-(Hydroxymethyl)phenol	623-05-2	$C_7H_8O_2$	wie I; $R = R'' = H,$ $R' = -CH_2-OH$
III	2,4-Bis(hydroxymethyl)phenol	2937-60-2	$C_8H_{10}O_3$	wie I; $R = H,$ $R' = R'' = -CH_2-OH$
IV	2,6-Bis(hydroxymethyl)phenol	2937-59-9	$C_8H_{10}O_3$	wie I; $R = R'' = CH_2-OH,$ $R' = H$
V	2,4,6-Tris(hydroxymethyl)phenol	2937-61-3	$C_9H_{12}O_4$	wie I; $R = R' = R'' = -CH_2-OH$
VI	2,2'-Methylenbisphenol	2467-02-9	$C_{13}H_{12}O_2$	 <p>$R = R'' = -OH; R' = R''' = H$</p>
VII	4,4'-Methylenbisphenol	620-92-8	$C_{13}H_{12}O_2$	wie VI; $R = R'' = H;$ $R' = R''' = -OH$
VIII	2,4'-Methylenbisphenol	2467-03-0	$C_{13}H_{12}O_2$	wie VI; $R = R''' = -OH;$ $R' = R'' = H$
IX	4-[(4-Hydroxyphenyl)methyl]-2-(hydroxymethyl)phenol	21243-68-5	$C_{14}H_{14}O_3$	 <p>$R = R' = H$</p>
X	4-[(4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)methyl]-2-(hydroxymethyl)phenol	2346-44-3	$C_{15}H_{16}O_4$	wie IX; $R = -CH_2-OH,$ $R' = H$
XI	4-[(2-Hydroxyphenyl)methyl]-2,6-bis(hydroxymethyl)phenol	98711-09-2	$C_{15}H_{16}O_4$	wie IX; $R = H,$ $R' = -CH_2-OH$
XII	2-[(4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)methyl]-6-(hydroxymethyl)phenol	103223-10-5	$C_{15}H_{16}O_4$	 <p>$R = R' = -CH_2-OH, R'' = H$</p>
XIII	4-[(4-Hydroxy-3,5-bis(hydroxymethyl)phenyl)methyl]-2-(hydroxymethyl)phenol	103223-11-6	$C_{15}H_{16}O_4$	wie XII; $R = H,$ $R' = R'' = -CH_2-OH$

phenol (VII; p,p'-Bisphenol F) und 2,4'-Methylenbisphenol (VIII; o,p'-Bisphenol F) wurden hingegen in einer Konzentration von bis zu 1% (VI), 5,1% (VIII) und 6,7% (VII) nachgewiesen (Bruze et al. 1986 b).

Unausgehärtete Phenol-Formaldehyd-Harze sind seit langem als Allergene in Klebern (z. B. für Leder, Kunststoffe oder Gummi) oder Bindemitteln bekannt. Für die allergene Wirkung der Phenol-Formaldehyd-Harze ist offenbar ganz überwiegend der Gehalt an niedermolekularen Kondensations- oder Reaktionsprodukten verantwortlich. Vollständig ausgehärtete Harze sollten kein Sensibilisierungspotenzial aufweisen und in ihnen wurden nur sehr geringe Mengen an oligomeren Kondensationsprodukten gefunden (Bruze et al. 1986 b). Außerdem wurde auch über irritative Reaktionen auf pulverförmiges Phenol-Formaldehyd-Harz berichtet (Fregert 1980).

Allergene Wirkung

Erfahrungen beim Menschen

Hautsensibilisierende Wirkung

Allergische, mit positivem Ergebnis im Epikutantest belegte Reaktionen auf Phenol-Formaldehyd-Harze wurden in mehreren Fallberichten sowohl im privaten, als auch im beruflichen Zusammenhang beschrieben. Als ursächliche Kontaktstoffe wurden Klebstoffe (z. B. für Schuhe oder Gummiprodukte) oder Bindemittel, Lamine, Baustoffe, Sand für Guss-Formen u. a. genannt (Azurdia und King 1998; Beck 1989; Bruze 1994 a, b; Downs und Sansom 1998; Isaksson 2002; Malten und Seutter 1984; Rademaker 2002; Rycroft 1982; Sherertz und Zanolli 1991; Vincenzi et al. 1992; van der Willigen et al. 1987). Selten ist jedoch die Identität der verwendeten Harze oder ihre Zusammensetzung bekannt. In einem Fall wurde über eine beruflich bedingte aerogene Kontaktdermatitis eines Zimmermannes durch Phenol-Formaldehyd-Harz in mitteldichten Faserplatten berichtet (Ezughah et al. 2001). In diesem wie auch in 13 weiteren Fällen einer beruflich bedingten Kontaktdermatitis (Owen und Beck 2001) waren Epikutantests mit 1% Phenol-Formaldehyd-Harz vom Resol-Typ in Vaseline positiv. Weitere, zumeist ältere, Fallberichte sind in einer Übersicht aufgeführt (Zimerson und Bruze 2000).

Phenol-Formaldehyd-Harze werden im Unterschied zu p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Harz (siehe Begründung „p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular)“ 2004) nicht in der Standardreihe getestet, so dass über sie weniger Informationen vorliegen als zu p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Harz. In Deutschland wurde je ein Phenol-Formaldehyd-Harz vom Resol- und Novolak-Typ als 5%ige Zubereitung in Vaseline im Rahmen einer Kunststoff-/Kleber-Reihe getestet. Außerdem steht ein Phenol-Formaldehyd-Harz vom Resol-Typ als 1%ige Zubereitung in Vaseline zur Verfügung. Die einzelnen Testzubereitungen unterscheiden sich offenbar deutlich im Gehalt an oligomeren Allergenen und führen im Epikutantest in sehr unterschiedlichem Ausmaß zu positiven Reaktionen (z. B. Beck 1986; Bruze 1986 c; Owen und Beck 2001). Zwei vor allem in skandinavischen Ländern getestete Phenol-Formaldehyd-Harze vom Resol-Typ enthielten wesentlich größere Mengen an niedermolekularen Kondensationsprodukten als ein weiteres damals zu Testzwecken ver-

4 Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular)

wendetes Resol-Harz (Bruze et al. 1986 b). Angaben zum Oligomeren-Gehalt in den aktuell verfügbaren Testzubereitungen liegen nicht vor (siehe Tabelle 1).

Reaktionen auf Phenol-Formaldehyd-Harze im Epikutantest können auch erst nach mehr als drei Tagen auftreten (Jonker und Bruynzeel 2000), und es wurde über einzelne Fälle einer möglichen Sensibilisierung durch den Epikutantest mit 5% eines Phenol-Formaldehyd-Harzes vom Resol-Typ berichtet (Bruze 1988).

In mehreren Untersuchungen wurden Patienten, die im Epikutantest positiv auf Phenol-Formaldehyd-Harz(e) reagiert hatten, auch mit einigen niedermolekularen Kondensationsprodukten getestet. Bei allen Substanzen wurden dabei positive Reaktionen bereits auf niedrige Konzentrationen beobachtet, die zum Teil deutlich geringer waren,

Tab. 1. Berichte über positive Epikutantestreaktionen auf Phenol-Formaldehyd-Harze (PFH) bei der Epikutantestung an größeren Kollektiven

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Bemerkungen	Literatur
1220 konsekutiv getestete Patienten	5% (Vaseline) (Harz 1)	12/1220 (1%) positiv	Testzeitraum: n. a.; Patienten wurden mit 2 verschiedenen PFH-R getestet, 440 Patienten dabei mit beiden Harzen; wahrscheinlich Kollektivüberschneidung mit Bruze 1986 b, c	Bruze et al. 1985
davon 440 Patienten	5% (Vaseline) (Harz 2)	13/440 (3%) positiv (k. w. A.)		
1641 konsekutiv getestete Patienten	n. a. (wahrscheinlich 5% in Vaseline)	29/1641 (1,8%) positiv (k. w. A.)	Testzeitraum: 2/1983–6/1985; Testung mit PFH-R ; positive Reaktion bei 12 von 1641 Patienten auf ein weiteres PFH-R; wahrscheinlich Kollektivüberschneidung mit Bruze 1986 c und Bruze et al. 1985	Bruze 1986 b
1696 Patienten	5% (Vaseline)	34/1696 (2%) positiv (k. w. A.)	Testzeitraum: n. a.; Testung mit PFH-R ; bei je einem von 435 Patienten positive Reaktion auf je ein weiteres PFH-R und PFH-N; wahrscheinlich Kollektivüberschneidung mit Bruze 1986 b und Bruze et al. 1985	Bruze 1986 c
564 Patienten	5% (Vaseline)	17/564 (3%) positiv (k. w. A.)	Testzeitraum: 9/1985–12/1986; Testung mit PFH-R ; positive Reaktion bei 11 von weiteren 746 Patienten auf 2,5% PFH-R	Bruze 1988
89 Beschäftigte eines Betriebes zur Herstellung von Papier-Laminaten	n. a. (wahrscheinlich 5% in Vaseline)	9/89 positiv (k. w. A.)	Testzeitraum: 12/1985–2/1986; Testung mit PFH-R ; Reaktion auch bei 1/89 Kontrollpersonen	Bruze und Almgren 1988

Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular) 5

Tab. 1. Fortsetzung

getestete Personen	Konzentration (Vehikel)	Ergebnis	Bemerkungen	Literatur
720 Patienten	n. a.	6/720 (0,8%) positiv (k. w. A.)	Testzeitraum 1975–1989; Testung mit PFH als Komponente eines Lacke-Plastik-Kleber-Blockes	Gründer et al. 1993
174 Patienten	5% (Vaseline)	4/174 (2,3%) positiv (k. w. A.)	Testzeitraum: 1981–1988	Holness und Nethercott 1997
88 Beschäftigte in der Herstellung von imprägnierten Cellulose-Fasern	5% (Vaseline)	6/88 positiv (6,8%) (k. w. A.)	Testzeitraum: Herbst 1997; Testung mit PFH-R ; bei 5 Beschäftigten Sensibilisierung gegen Melamin-Formaldehyd-Harze	Isaksson et al. 1999
357 Patienten	1% (Vaseline)	11/357 (3,1%) positiv (k. w. A.)	Testzeitraum: 1991–1996; Testung mit nicht näher definiertem PFH (wahrscheinlich PFH-R) als Bestandteil einer Serie von Kunststoff- und Kleber-Komponenten; außerdem bei 9/360 und 0/360 Patienten positive Reaktion auf 5% PFH-N bzw. PFH-R in Vaseline	Kanerva et al. 1999
693 Patienten	5% (Vaseline)	4/693 (0,6%) positiv (k. w. A.)	Testzeitraum: 1987–1989; Testung in 21 dermatologischen Praxen mit PFH ; außerdem 2 × fragliche Reaktion	Scheuer et al. 1992
593 hautgesunde Freiwillige	5% (Vaseline)	6/593 (1%) positiv (k. w. A.)	Testzeitraum: n. a.;	Seidenari et al. 1990 a, b
839 Patienten mit Verdacht auf Kontaktallergie durch Kunststoff- oder Klebstoffe	5% (Vaseline)	1/839 (0,1%) positiv (k. w. A.)	Testzeitraum: 1985–1992; Testung mit PFH ; Gießerei-Sand als Ursache angegeben	Tarvainen 1995

PFH-R = Harz vom Resol-Typ, PFH-N = Harz vom Novolak-Typ, PFH = Typ nicht spezifiziert

als die, die in einigen Harzen nachgewiesen wurden. Insbesondere gegen die Verbindungen **I** und **VIII** bis **XIII** reagierten Patienten bereits bei Konzentrationen von weniger als 0,01% positiv (Tabelle 2). Die meisten der in Tabelle 2 erhobenen Befunde sind allerdings offenbar im Rahmen der zahlreichen Untersuchungen mit wiederholt getesteten Patienten erhoben worden. Die Ergebnisse lassen keine Rückschlüsse zu, in wie weit die positiven Reaktionen möglicherweise auch auf Kreuzreaktionen beruhen.

6 Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular)

Tab. 2. Berichte über allergische Reaktionen auf niedermolekulare Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte bei Patienten mit Sensibilisierung gegen Phenol-Formaldehyd-Harze

getestete Patienten	Testsubstanz, Konzentration (Vehikel: Ethanol)	Ergebnis	Bemerkungen	Literatur
10	I , 1%	8/10 positiv	bei 3 von 4 getesteten Patienten positive Reaktion auf 0,0001%; alle 4 Patienten reagierten auf die höheren Konzentrationen sowie auch auf 0,9% o-Kresol	Bruze und Zimerson 2002
12	I , 1%	5/12 positiv		Bruze et al. 1985
10	I , 1%	8/10 positiv	positive Reaktion auf 0,0001%; 0,001% und 0,1% bei 3 von 6, 6 von 6 bzw. 7 von 8 Getesteten (Kollektivüberschneidung mit Bruze et al. 1985; Bruze und Zimerson 2002)	Bruze und Zimerson 1997
12	II , 1%	3/12 positiv		Bruze et al. 1985
10	II , 1%	4/10 positiv	positive Reaktion auf 0,1% bei 2 von 4 Getesteten (Kollektivüberschneidung mit Bruze et al. 1985)	Bruze und Zimerson 1997
10	III , 1,2%	8/10 positiv	positive Reaktion auf 0,012% und 0,12% bei 1 von 6 bzw. 6 von 8 Getesteten (Kollektivüberschneidung mit Bruze und Zimerson 1985 b)	Bruze und Zimerson 1997
9	III , 1,2%	9/9 positiv	positive Reaktion auf 0,012% und 0,12% bei 1 von 8 bzw. 8 von 9 Getesteten (Kollektivüberschneidung mit Bruze und Zimerson 1997)	Bruze und Zimerson 1985 b
10	IV , 1,2%	6/10 positiv	positive Reaktion auf 0,012% und 0,12% bei 2 von 4 bzw. 4 von 6 Getesteten (Kollektivüberschneidung mit Bruze und Zimerson 1985 b)	Bruze und Zimerson 1997
9	IV , 1,2%	7/9 positiv	positive Reaktion auf 0,012% und 0,12% bei 2 von 5 bzw. 5 von 7 Getesteten (Kollektivüberschneidung mit Bruze und Zimerson 1997)	Bruze und Zimerson 1985 b
12	V , 1%	2/12 positiv		Bruze et al. 1985
10	V , 1,5%	7/10 positiv	positive Reaktion auf 0,015% und 0,15% bei 1 von 3 bzw. 3 von 7 Getesteten (Kollektivüberschneidung mit Bruze et al. 1985)	Bruze und Zimerson 1997

Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular) 7

Tab. 2. Fortsetzung

getestete Patienten	Testsubstanz, Konzentration (Vehikel: Ethanol)	Ergebnis	Bemerkungen	Literatur
16	VI , 1%	1/16 positiv	auch positive Reaktion auf 0,1%	Bruze und Zimerson 1985 a
16	VII , 1%	3/16 positiv	positive Reaktion auf 0,01% und 0,1% bei 1 von 2 bzw. 2 von 3 Getesteten	Bruze und Zimerson 1985 a
16	VIII , 1%	9/16 positiv	positive Reaktion auf 0,001%; 0,01% und 0,1% bei 1 von 3, 3 von 5 bzw. 5 von 9 Getesteten	Bruze und Zimerson 1985 a
11	IX , 0,05%	5/11 positiv	positive Reaktion auf 0,0000005%; 0,0005%; 0,005% bei 1 von 1, 2 von 4 bzw. 4 von 5 Getesteten; keine Reaktion bei 20 Kontrollpersonen auf 0,05%	Bruze et al. 1986 a
11	X , 0,1%	6/11 positiv	positive Reaktion auf 0,0000001%; 0,001% und 0,01% bei 1 von 1, 2 von 6 bzw. 6 von 6 Getesteten; keine Reaktion bei 20 Kontrollpersonen auf 0,1%	Bruze et al. 1986 a
11	XI , 0,13%	4/11 positiv	positive Reaktion auf 0,0013% und 0,013% bei 1 von 1 bzw. 1 von 4 Getesteten; keine Reaktion bei 20 Kontrollpersonen auf 0,13%	Bruze et al. 1986 a
11	XII , 0,014%	5/11 positiv	positive Reaktion auf 0,00014% und 0,0014% bei 1 von 5 bzw. 5 von 5 Getesteten; keine Reaktion bei 20 Kontrollpersonen auf 0,014%	Bruze et al. 1987
11	XIII , 0,041%	5/11 positiv	positive Reaktion auf 0,00041% und 0,0041% bei 1 von 2 bzw. 2 von 5 Getesteten; keine Reaktion bei 20 Kontrollpersonen auf 0,041%	Bruze et al. 1987

Zudem sind iatrogene Sensibilisierungen nicht auszuschließen, da die Patienten fast stets auch mit 1%igen Zubereitungen der sensibilisierenden Oligomere getestet wurden.

Bei Patienten mit Sensibilisierung gegen p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Harz fanden sich keine Kreuzreaktionen mit **I**, **II** und **V** (Malten und Seuter 1985).

Reaktionen auf 2-(Hydroxymethyl)phenol (**I**) wurden auch im Zusammenhang mit einer Sensibilisierung durch Inhaltsstoffe von Espen-Rinde (*Populus tremula* L.) berichtet (Aalto-Korte et al. 2005; Jolanki et al. 1997). In einem Fall wurde über die wahrscheinlich durch den Epikutantest erfolgte Sensibilisierung gegen 2-(Hydroxymethyl)phenol (**I**) berichtet (Kanerva und Estlander 2000).

8 Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular)

Ein nicht näher definiertes Phenol-Formaldehyd-Harz wurde 45 Freiwilligen an alternierenden Tagen mittels vier bis 12 Pinselungen auf den Rücken appliziert (keine Angabe zur Konzentration). Nach sechs bis 30 Tagen war bei 19 der Freiwilligen eine Sensibilisierung, zum Teil auch mit Aufflammreaktionen, eingetreten. Die meisten Sensibilisierungen (7 Fälle) traten zwischen dem 18. und 21. Tag auf. Epikutantests auf nicht vorbehandelten Hautarealen verliefen bei allen sensibilisierten Personen positiv. Irritative Reaktionen traten den Autoren zufolge nicht auf (Meneghini et al. 1963). Diese Befunde sind jedoch für die Bewertung nicht verwendbar, da Angaben zum Gehalt an niedermolekularen Substanzen fehlen.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Informationen vor.

Tierexperimentelle Befunde

Hautsensibilisierende Wirkung

Es liegen positive Befunde zur sensibilisierenden Wirkung einiger niedermolekularer Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte im Maximierungstest am Meerschweinchen vor, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind. Es muss dabei jedoch berücksichtigt werden, dass die Induktions- und Auslösebehandlung insbesondere bei der Testung der Kondensationsprodukte **I** und **II** mit sehr hohen und hinsichtlich des Vorkommens in Phenol-Formaldehyd-Harzen wahrscheinlich nicht praxisrelevanten Konzentrationen erfolgte. Die Ergebnisse spiegeln nicht das offenbar unterschiedliche allergene Potenzial der Verbindungen **I** und **II** beim Menschen – zumindest hinsichtlich der Auslösung einer allergischen Reaktion – wieder. Die positiven Ergebnisse der Untersuchungen mit den in wesentlich geringeren Konzentrationen getesteten Verbindungen **IX**, **X** und **XI** deuten auf eine ausgeprägte sensibilisierende Wirkung hin, die auch in den Ergebnissen der abgestuften Testung von sensibilisierten Personen (Tabelle 2) ihre Entsprechung in den Befunden beim Menschen findet. Keine eindeutig positiven Befunde wurden mit den Verbindungen **V**, **VI**, **VII** und **VIII** erzielt, obwohl bei der Testung von Patienten ähnliche Ergebnisse (Tabelle 2) beobachtet wurden wie mit den zuvor genannten Substanzen (Tabelle 3). Zu den Verbindungen **III**, **IV**, **XII** und **XIII** liegen keine tierexperimentellen Befunde vor.

Im „Tierexperimentellen Nachweis-Test“ (TINA-Test) unter Verwendung von Freundschem kompletten Adjuvans (FCA) wurden fünf von 21 Meerschweinchen gegen ein Phenol-Formaldehyd-Harz mit einem (mittleren ?) Molekulargewicht von 500 Dalton sensibilisiert. Die i.d. und i.m. Induktionsbehandlung wurde mit einer 5%igen Zubereitung des Harzes in Aceton und die epikutane Induktionsbehandlung mit dem unverdünnten Harz durchgeführt. Zur Auslösung wurde eine 10%ige Zubereitung des Harzes in Aceton verwendet. Ein Harz mit einem Molekulargewicht von 2000 Dalton führte unter gleichen Bedingungen bei keinem von 25 Tieren zu einer Sensibilisierung (Ziegler und Süß 1985). Wegen der nicht ausreichenden Charakterisierung der verwendeten Harze, fehlender Angaben zum Gehalt an sensibilisierenden Oligomeren und wegen der unvollständigen Dokumentation sind diese Befunde jedoch nicht eindeutig zu bewerten.

Tab. 3. Experimentelle Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung niedermolekularer Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte am Meerschweinchen (Bruze 1985, 1986 a, d, e)

Methode, Stamm, Geschlecht, Testsubstanz	i. d. Induktion Injektionsvolumen; Konzentration (Vehikel)	epikutane Induktion Tag, Applikation; Konzentration (Vehikel)	Auslösung Tag, Applikation; Konzentration (Vehikel)	Anzahl der Tiere mit positiver Reaktion	Bemerkungen
Maximierungstest, Dunkin-Hartley, ♀	je 2 x 100 µl Substanz, Substanz in FCA und FCA	d 6, 200 µl 10% Natriumdodecylsulfat in Vaseline (bei IX – XI in Dimethylacetamid/Aceton/Ethanol, 4:3:3) offen; d 7, 200 µl 48 h okklusiv	d 21, 30 µl Testzubereitung 24 h okklusiv		Bestimmung der Reizschwelle an 4–8 FCA-vorbehandelten Tieren
I	5% (Olivenöl/Aceton, 9:1 und 8:2)	25% (Ethanol)	15% (Ethanol)	20/24	keine Reaktion bei 12 Kontrolltieren; Rechallenge: Reaktion bei 13/24 Tieren und bei 4/12 Kontrolltieren; Substanz enthielt 0,05% II und 0,05% V ; bei 4/24 Tieren Reaktion auf 15% II und bei 2/24 Tieren auf 22,3% V
II	5% (Olivenöl/Aceton, 9:1 und 8:2)	25% (Ethanol)	15% (Ethanol)	19/24	Reaktion bei 3/12 Kontrolltieren; Rechallenge: Reaktion bei 19/24 Tieren und bei 3/12 Kontrolltieren; Substanz enthielt 0,02% I und 0,03% V ; bei je 1/24 Tieren Reaktion auf 15% I und 22,3% V
V	7,4% (PG/Aceton, 9:1 und 8:2)	37,1% (Ethanol)	22,3% (Ethanol)	9/24	keine Reaktion bei 12 Kontrolltieren; Rechallenge: Reaktion bei 5/24 Tieren und 1/12 Kontrolltieren; Substanz enthielt 0,03% I und 0,1% II ; bei je 0/24 Tieren Reaktion auf 15% I und 15% II

10 Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular)

Tab. 3. Fortsetzung

Methode, Stamm, Geschlecht, Testsubstanz	i. d. Induktion Injektionsvolumen; Konzentration (Vehikel)	epikutane Induktion Tag, Applikation; Konzentration (Vehikel)	Auslösung Tag, Applikation; Konzentration (Vehikel)	Anzahl der Tiere mit positiver Reaktion	Bemerkungen
VI	5% (PG/Aceton, 9:1)	15% (Ethanol)	10% (Ethanol)	3/24 und 4/24 (1/24 und 9/24)	2 Versuchsreihen durchgeführt (Ergebnis der jeweils eine Woche später erfolgenden Rechallenge mit 5% in Klammern); keine Reaktion bei je 12 Tieren der Kon- troll- und Vehikelgruppen sowie in Versuch 2 bei der Rechallenge bei 4/12 Tieren der Kontrollgruppe; Substanz enthielt maximal 0,07% VII und 0,06% VIII ; bei 15/24 Tieren Reaktion auf 2,9% IV
VII	5% (PG/Aceton, 9:1)	15% (Ethanol)	10% (Ethanol)	3/24 und 0/24 (5/24 und 9/24)	2 Versuchsreihen durchgeführt (Ergebnis der jeweils eine Woche später erfolgenden Rechallenge mit 5% in Klammern); keine Reaktion bei je 12 Tieren der Kon- troll- und Vehikelgruppen sowie bei der Rechallenge in Versuch 1 bei 2/12 Tieren der Kontroll- und 1/12 Tieren der Vehikelgruppe und in Versuch 2 bei der Rechallenge bei 4/12 Tieren der Kontroll- und 1/12 Tieren der Vehikelgruppe; Substanz enthielt maximal 0,08% VI und 1% VIII
VIII	5% (PG/Aceton, 9:1)	15% (Ethanol)	10% (Ethanol)	4/24 und 4/24 (6/24 und 11/24)	2 Versuchsreihen durchgeführt (Ergebnis der jeweils eine Woche später erfolgenden Rechallenge mit 5% in Klammern); Reaktion bei 1 bzw. 0/12 Tieren der Kon- troll- und Vehikelgruppen sowie bei der Rechallenge in Versuch 1 bei 2/12 Tieren der Kontrollgruppe und in Versuch 2 bei 2/12 Tieren der Kontroll- und 1/12 Tieren der Vehikelgruppe; Substanz enthielt maximal 0,05% VI und 0,18% VII

Tab. 3. Fortsetzung

Methode, Stamm, Geschlecht, Testsubstanz	i. d. Induktion Injektionsvolumen; Konzentration (Vehikel)	epikutane Induktion Tag, Applikation; Konzentration (Vehikel)	Auslösung Tag, Applikation; Konzentration (Vehikel)	Anzahl der Tiere mit positiver Reaktion	Bemerkungen
IX	0,88% (PG)	2,2% (Aceton/ Ethanol, 1:1)	1,8% (Aceton/ Ethanol, 1:1)	5/24 und 17/24 (16/24)	2 Versuchsreihen durchgeführt (Ergebnis der jeweils eine Woche später erfolgenden Rechallenge in Klammern); keine Reaktion bei je 12 Tieren der Kon- troll- und Vehikelgruppen; bei der Rechallenge Reaktion bei 6/12 Tieren der Kontrollgruppe; Substanz enthielt maximal 0,6% Verunreinigungen; Reaktion auf X und XI bei 5/24 bzw. 3/24 Tieren; Reaktion auf I , II und V bei je 1/24 Tieren
X	1% (PG)	2,5% (Aceton/ Ethanol, 1:1)	2% (Aceton/ Ethanol, 1:1)	20/24 (14/23)	Ergebnis der eine Woche später erfolgenden Rechallenge in Klammern; Reaktion bei 0/12 Tieren der Kontroll- und 1/12 Tieren der Vehikelgruppe; bei der Rechallenge Reaktion bei 2/12 Tieren der Kontrollgruppe; Substanz enthielt maximal 0,6% Verunreinigungen; Reaktion auf IX und XI bei 17/24 bzw. 13/24 Tieren; Reaktion auf I , II und V bei 4/24, 3/24 bzw. 6/24 Tieren
XI	1% (PG)	2,5% (Aceton/ Ethanol, 1:1)	2% (Aceton/ Ethanol, 1:1)	11/24 (10/24)	Ergebnis der eine Woche später erfolgenden Rechallen- ge in Klammern; keine Reaktion bei je 12 Tieren der Kontroll- und Vehikelgruppen; bei der Rechallenge Reaktion bei 2/12 Tieren der Kontrollgruppe; Substanz enthielt maximal 0,6% Verunreinigungen; Reaktion auf IX und X bei 8/24 bzw. 3/24 Tieren; Reak- tion auf I und II bei je 0/24 Tieren

(PG = Propylenglykol)

12 Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular)

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Informationen vor.

Bewertung

Die hautsensibilisierende Wirkung von unausgehärteten Phenol-Formaldehyd-Harzen, vor allem vom Resol-Typ, ist beim Menschen in zahlreichen, auch beruflich bedingten Fällen nachgewiesen. Diese Befunde werden durch nicht eindeutig bewertbare Ergebnisse in einer experimentellen Untersuchungen mit Phenol-Formaldehyd-Harzen am Tier mit Verwendung von Adjuvans ergänzt.

In Untersuchungen bei Patienten mit einer Sensibilisierung durch den Kontakt mit Phenol-Formaldehyd-Harzen wurden mehrere ein- und zweikernige Kondensationsprodukte aus Phenol und Formaldehyd als reaktionsauslösende Allergene identifiziert. Mindestens drei dieser Verbindungen erwiesen sich zudem in experimentellen Untersuchungen am Tier als potente Sensibilisatoren, während die Ergebnisse bei den übrigen untersuchten Substanzen weniger eindeutig oder nicht eindeutig positiv waren. Bei sensibilisierten Personen konnte im Epikutantest mit den meisten dieser Kondensationsprodukte bereits in niedriger Konzentration eine allergische Reaktion ausgelöst werden.

Niedermolekulare Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte werden daher mit „Sh“ markiert. Angaben über eine sensibilisierende Wirkung an den Atemwegen liegen weder für definierte niedermolekulare Kondensationsprodukte aus Phenol und Formaldehyd noch für die komplex zusammengesetzten Phenol-Formaldehyd-Harze vor. Eine Markierung mit „Sa“ erfolgt daher nicht.

Literatur

- Aalto-Korte K, Valimaa J, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R (2005) Allergic contact dermatitis from salicyl alcohol and salicylaldehyde in aspen bark (*Populus tremula*). *Contact Dermatitis* 52: 93–95
- Azurdia RM, King CM (1998) Allergic contact dermatitis due to phenol-formaldehyde resin and benzoyl peroxide in swimming goggles. *Contact Dermatitis* 38: 234–235
- Beck MH (1989) Experiences of contact dermatitis associated with phenol formaldehyde resins. in: Frosch PJ, Dooms-Goossens A, Lachapelle J-M, Rycroft RJG, Scheper RJ (Hrsg) *Current Topics in Contact Dermatitis*. Springer Verlag, Berlin, 374–376
- Bruze M (1985) Contact sensitizers in resins based on phenol and formaldehyde. *Acta Derm Venereol Suppl* 119: 1–83
- Bruze M (1986 a) Sensitizing capacity of 2-methylol phenol, 4-methylol phenol and 2,4,6-trimethylol phenol in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 14: 32–38
- Bruze M (1986 b) Simultaneous reactions to phenol-formaldehyde resins colophony/hydroabietyl alcohol and balsam of Peru/perfume mixture. *Contact Dermatitis* 14: 119–120
- Bruze M (1986 c) Detection of contact allergy to phenol formaldehyde resins. *Contact Dermatitis* 14: 127
- Bruze M (1986 d) Sensitizing capacity of dihydroxydiphenyl methane (bisphenol F) in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 14: 228–232
- Bruze M (1986 e) Sensitizing capacity of 4,4'-dihydroxy-(hydroxymethyl)-diphenyl methanes in the guinea pig. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 66: 110–116
- Bruze M (1988) Patch testing with a mixture of 2 phenol-formaldehyde resins. *Contact Dermatitis* 19: 116–119

- Bruze M (1994 a) Allergic contact dermatitis from cured and used casting sand. *Contact Dermatitis* 31: 128–129
- Bruze M (1994 b) A nonrelevant contact allergy to balsam of Peru as an indication of a relevant contact allergy to phenol-formaldehyde resin. *Am J Contact Dermatitis* 5: 162–164
- Bruze M, Almgren G (1988) Occupational dermatoses in workers exposed to resins based on phenol and formaldehyde. *Contact Dermatitis* 19: 272–277
- Bruze M, Fregert S, Persson L, Zimerson E (1986 a) Contact allergy to 4,4'-dihydroxy-(hydroxymethyl)-diphenyl methanes: sensitizers in a phenol-formaldehyde resin. *J Invest Dermatol* 87: 617–623
- Bruze M, Fregert S, Persson L, Zimerson E (1987) Contact allergy to 2,4'-dihydroxy-(hydroxymethyl)-diphenyl methanes. Sensitizers in a phenol-formaldehyde resin. *Dermatosen Beruf Umwelt* 35: 52–55
- Bruze M, Fregert S, Zimerson E (1985) Contact allergy to phenol-formaldehyde resins. *Contact Dermatitis* 12: 81–86
- Bruze M, Persson L, Trulsson L, Zimerson E (1986 b) Demonstration of contact sensitizers in resins and products based on phenol-formaldehyde. *Contact Dermatitis* 14: 146–154
- Bruze M, Zimerson E (1985 a) Contact allergy to dihydroxydiphenyl methanes (bisphenol F). *Dermatosen Beruf Umwelt* 33: 216–220
- Bruze M, Zimerson E (1985 b) Contact allergy to 3-methylol phenol, 2,4-dimethylol phenol and 2,6-dimethylol phenol. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 65: 548–551
- Bruze M, Zimerson E (1997) Cross-reaction patterns in patients with contact allergy to simple methylol phenols. *Contact Dermatitis* 37: 82–86
- Bruze M, Zimerson E (2002) Contact allergy to o-cresol – A sensitizer in phenol-formaldehyde resin. *Am J Contact Dermatitis* 13: 198–200
- Downs AMR, Sansom JE (1998) Palmoplantar dermatitis may be due to phenol-formaldehyde resin contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 39: 147–148
- Ezughah FI, Murdoch SR, Finch TM (2001) Occupational airborne allergic contact dermatitis from medium-density fibreboard containing phenol-formaldehyde resin-2 (PFR-2). *Contact Dermatitis* 45: 242
- Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1991) *Römpp Chemie Lexikon*. 9. Auflage, Band 4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3351–3354
- Fregert S (1980) Irritant dermatitis from phenol-formaldehyde resin powder. *Contact Dermatitis* 6: 493
- Gründer K, Lenzen P, Maysen P (1993) Das Allergenspektrum bei Kontaktekzemen im mittel- und oberhessischen Einzugsgebiet der Univ.-Hautklinik Gießen 1975–1989. *Aktuel Dermatol* 19: 269–280
- Hesse W (2003) Phenolic Resins. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. 6th Ed, Vol 26, Wiley-VCH, Weinheim, 1–16
- Holness DL, Nethercott JR (1997) Results of patch testing with a specialized collection of plastic and glue allergens. *Am J Contact Dermatitis* 8: 121–124
- Isaksson M (2002) Occupational allergic contact dermatitis from cured and used casting sand. *Contact Dermatitis* 46: 239–240
- Isaksson M, Zimerson E, Bruze M (1999) Occupational dermatoses in composite production. *J Occ Environ Med* 41: 261–266
- Jolanki R, Suhonen R, Henricks-Eckermann M-L, Estlander T, Kanerva L (1997) Contact allergy to salicyl alcohol in aspen bark. *Contact Dermatitis* 37: 304–305
- Jonker MJ, Bruynzeel DP (2000) The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis* 42: 330–335
- Kanerva L, Estlander T (2000) Double active sensitization in an atopic patient. *Contact Dermatitis* 42: 243–244
- Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T (1999) Patch-test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol* 79: 296–300
- Malten KE, Seutter E (1984) Phenolformaldehyde resin in paper. *Contact Dermatitis* 11: 127–128
- Malten KE, Seutter E (1985) Allergenic degradation products of para-tertiary butylphenolformaldehyde plastic. *Contact Dermatitis* 12: 222–224
- Meneghini CL, Rantuccio F, Ghislanzoni G (1963) Experimentelle ekzematöse Sensibilisierung

14 Phenol-Formaldehyd-Kondensationsprodukte (niedermolekular)

- durch Phenol- und Epoxydharz beim Menschen. *Berufsdermatosen* 11: 350–355
- Owen CM, Beck MH (2001) Occupational allergic contact dermatitis from phenol-formaldehyde resins. *Contact Dermatitis* 45: 294–295
- Prokai L (1985) Separation and identification of phenol-formaldehyde condensates by gas chromatography-mass spectrometry. II. Base catalysed condensation products. *J Chromatogr* 331: 91–98
- Prokai L (1985) Separation and identification of phenol-formaldehyde condensates by gas chromatography-mass spectrometry. IV. Application of a stationary phase of intermediate polarity to the analysis of methylolated dihydroxydiphenylmethanes. *J Chromatogr* 356: 331–333
- Rademaker M (2002) Contact dermatitis to phenol-formaldehyde resin in two plywood factory workers. *Australas J Dermatol* 43: 224–225
- Rycroft RJG (1982) Contact sensitization to 2-monomethylol phenol in phenol formaldehyde resin as an example of the recognition and prevention of industrial dermatoses. *Clin Exp Dermatol* 7: 285–290
- Scheuer B, Rütter T, von Bülow V, Henseler T, Deing B, Denzer-Fürst S, Dreismann G, Eckstein L, Eggers B, Engelke H, Gärtner K, Hansen G, Hardung H, Heidbreder G, Hoffmann E, Kitzmann H, Kröger J, Mehnert I, Möhlenbeck F, Schlaak HE, Schmoll A, Schmoll M, Schröder I, Sipkova S, Sterry G, Trettel W, Walsdorfer U (1992) Häufige Kontaktallergene. *Aktuel Dermatol* 18: 44–49
- Seidenari S, Danese P, Manzini BM, Carri EB, Motolese A (1990 a) Allergological study of 593 recruits without dermatitis. *Contact Dermatitis* 23: 243–244
- Seidenari S, Manzini BM, Danese P, Motolese A (1990 b) Patch and prick test study of 593 healthy subjects. *Contact Dermatitis* 23: 162–167
- Sherertz EF, Zanolli MD (1991) Occupational allergic contact and frictional dermatitis leading to plaques of psoriasis: a challenge in diagnosis. *Am J Contact Dermatitis* 2: 52–55
- Tarvainen K (1995) Analysis of patients with allergic patch test reactions to a plastics and glues series. *Contact Dermatitis* 32: 346–351
- Vincenzi C, Guerra L, Peluso AM, Zucchelli V (1992) Allergic contact dermatitis due to phenol-formaldehyde resins in a knee-guard. *Contact Dermatitis* 27: 54
- van der Willigen AH, Stolz E, van Joost T (1987) Sensitization to phenol formaldehyde resin in rubber glue. *Contact Dermatitis* 16: 291–292
- Ziegler V, Süß E (1985) The TINA test. *Curr Probl Dermatol* 14: 172–192
- Zimerson E, Bruze M (2000) Contact allergy to phenol-formaldehyde resins. in: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (Hrsg) *Handbook of Occupational Dermatology*. Springer Verlag, Berlin, S 591–596

abgeschlossen am 29.03.2006